

Aplicação Terapêutica de Agomirs e Antagomirs no Câncer Gástrico Baseada em Análise Transcriptômica - Fase 2

Luiza Zaiter Costa, Raul Sarria Viana Brandão, Dra. Clarissa Scolastici Basso

Introdução

Adenocarcinoma Gástrico



Quarto câncer mais frequente no Brasil

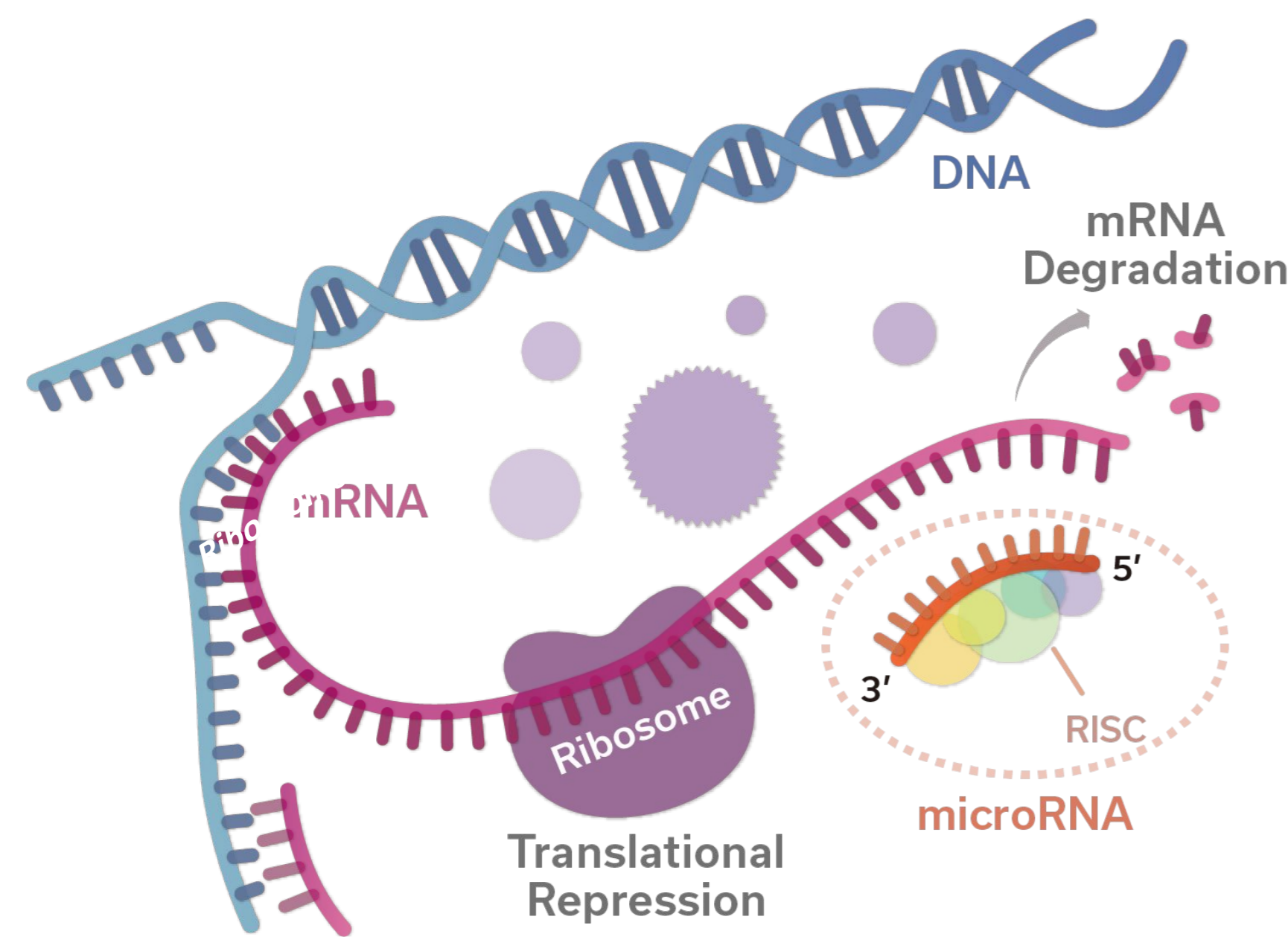


Figura 1: Formação de um miRNA Fonte: HeimBiotek

Problema

O câncer gástrico é altamente letal e possui uma baixa taxa de sobrevivência. Na fase 1, identificamos miRNAs com potencial de influenciar a proliferação tumoral. Com base nesses dados, é possível identificar agomirs e antagomirs a partir do transcriptoma, visando o tratamento do adenocarcinoma gástrico.

Objetivo

O estudo buscou avaliar o impacto desses miRNAs na regulação de vias moleculares críticas para a progressão tumoral, com o intuito de desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento do adenocarcinoma gástrico.

Metodologia

Seleção dos microRNAs a serem avaliados:



Figura 3: Banco de dados de miRNA Fonte: <http://mircaner.ecu.edu/>

Seleção de tecidos neoplásicos (TCGA) e saudáveis (GTEx).



Figura 4. Fontes: <https://www.cancer.gov/> <https://gtexportal.org/home/>

Análise diferencial de expressão dos microRNAs em tecidos de câncer gástrico e tecido gástrico normal:



Figura 5. Fonte: <https://xenabrowser.net/>

Definição dos genes ou proteínas regulados pelos microRNAs que se mostraram diferencialmente expresso e sua expressão:



Figura 6. Fontes: <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>

Proposta de estratégias terapêuticas com base nos resultados obtidos sobre a interação entre microRNAs e seus alvos: uso de Agomirs ou Antagomirs:



Figura 7. Fontes: <https://www.mirbase.org/>

Desenvolvimento da sequência e modelagem da estrutura 3D dos microRNAs para otimizar sua função terapêutica.



Figura 8. Fontes: <https://rna.urmc.rochester.edu/RNAstructureWeb>

Resultados

A análise dos perfis de expressão de miRNAs no câncer gástrico identificou que os miRNAs miR-125, miR-135B, miR-34a, miR-421, miR-675 e miR-454 estão hiperexpressos, enquanto miR-192, miR-143, miR-214, miR-215, miR-221, miR-222 e miR-429 apresentam hipoxpressão.

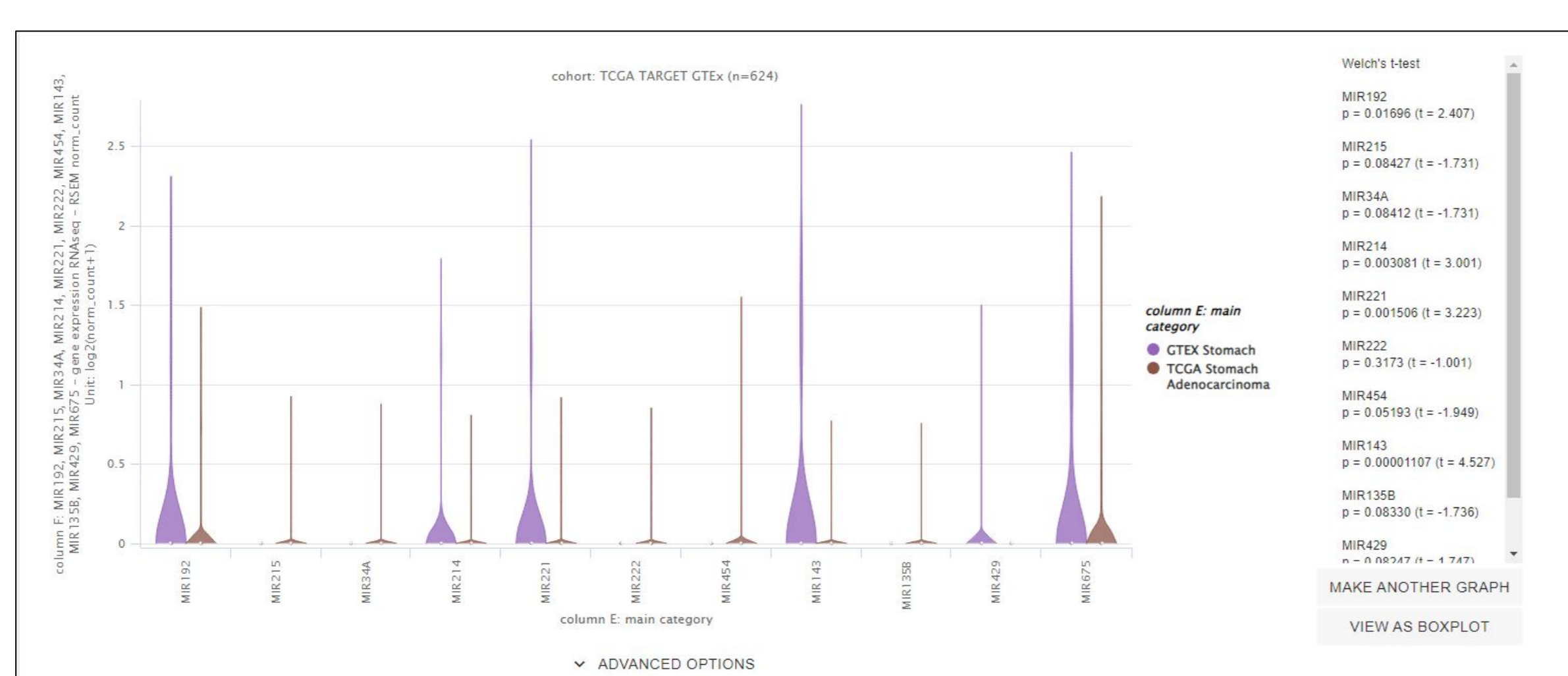
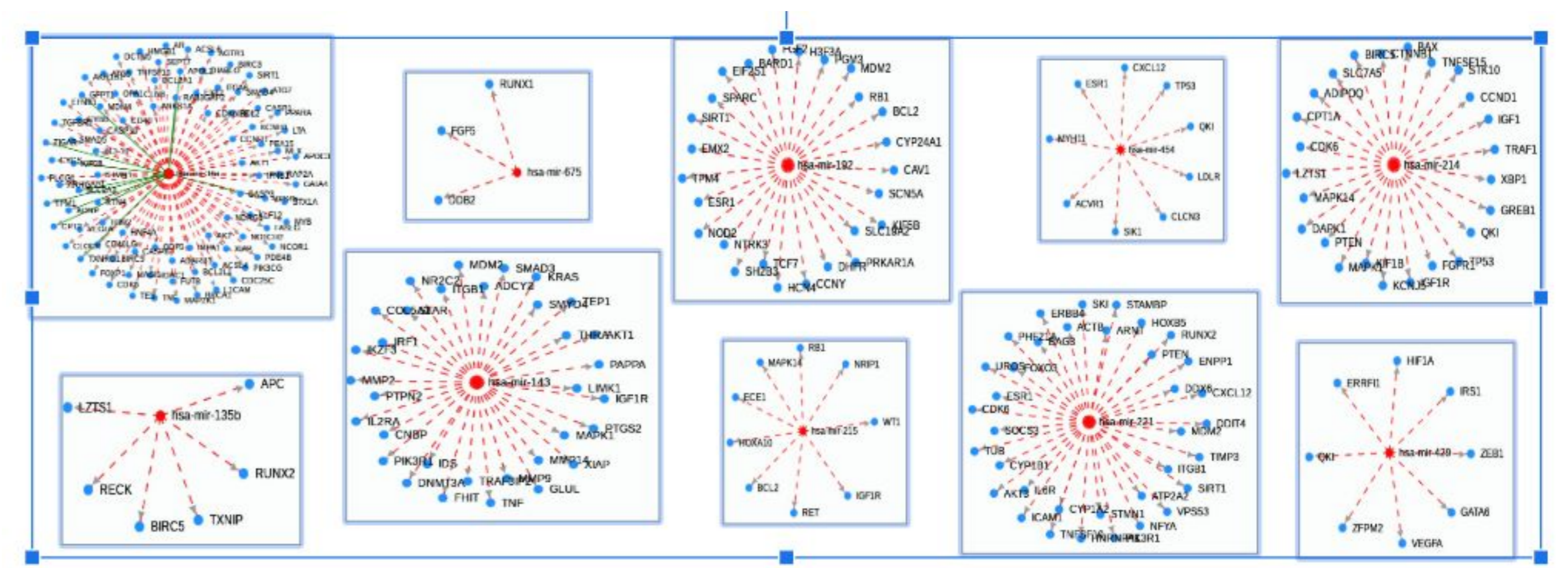


Figura 9. Diferença de expressão de microRNAs entre o adenocarcinoma gástrico e tecidos de estômago saudáveis. (Imagem autoria própria)



Figuras 10. Relações dos miRNAs e seus genes-alvo Fonte: <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>

Tabela 1: Micro-RNA e seus respectivos alvos moleculares no câncer gástrico

MIRNAs	Genes Alvos	Processos celulares	Terapia
hsa-mir-192	RB	Ciclo celular	AGOMIR
hsa-mir-215	RB	Ciclo celular	ANTAGOMIR
hsa-mir-143	MAP3K7	Proliferação celular	AGOMIR
hsa-mir-135b	CLIP4	Regulação do citoesqueleto, adesão celular e motilidade	ANTAGOMIR
hsa-mir-34a	P53	Crescimento celular e a resistência à apoptose	
hsa-mir-214	PTEN	Estimula a apoptose e bloqueia a proliferação e o crescimento celular de células neoplásicas	
hsa-mir-221	PTEN	Estimula a apoptose e bloqueia a proliferação e o crescimento celular de células neoplásicas	
hsa-mir-222	PTEN	Estimula a apoptose e bloqueia a proliferação e o crescimento celular de células neoplásicas	
hsa-mir-421	CBX7	Regulação da expressão gênica, manutenção da identidade celular e controle do ciclo celular	ANTAGOMIR
hsa-mir-421	RB	Ciclo celular	ANTAGOMIR
hsa-mir-421	CNTN1	Promoção da proliferação celular, migração, invasão, e metástase	ANTAGOMIR
hsa-mir-429	CMYC	Regulação da proliferação celular, crescimento e apoptose	ANTAGOMIR
hsa-mir-429	BCL-2	Regulação da apoptose	ANTAGOMIR
hsa-mir-675	RUNX 1	Transcrição crucial para a hematopoiese	ANTAGOMIR
hsa-mir-454	CYLD	Estimula a apoptose	ANTAGOMIR

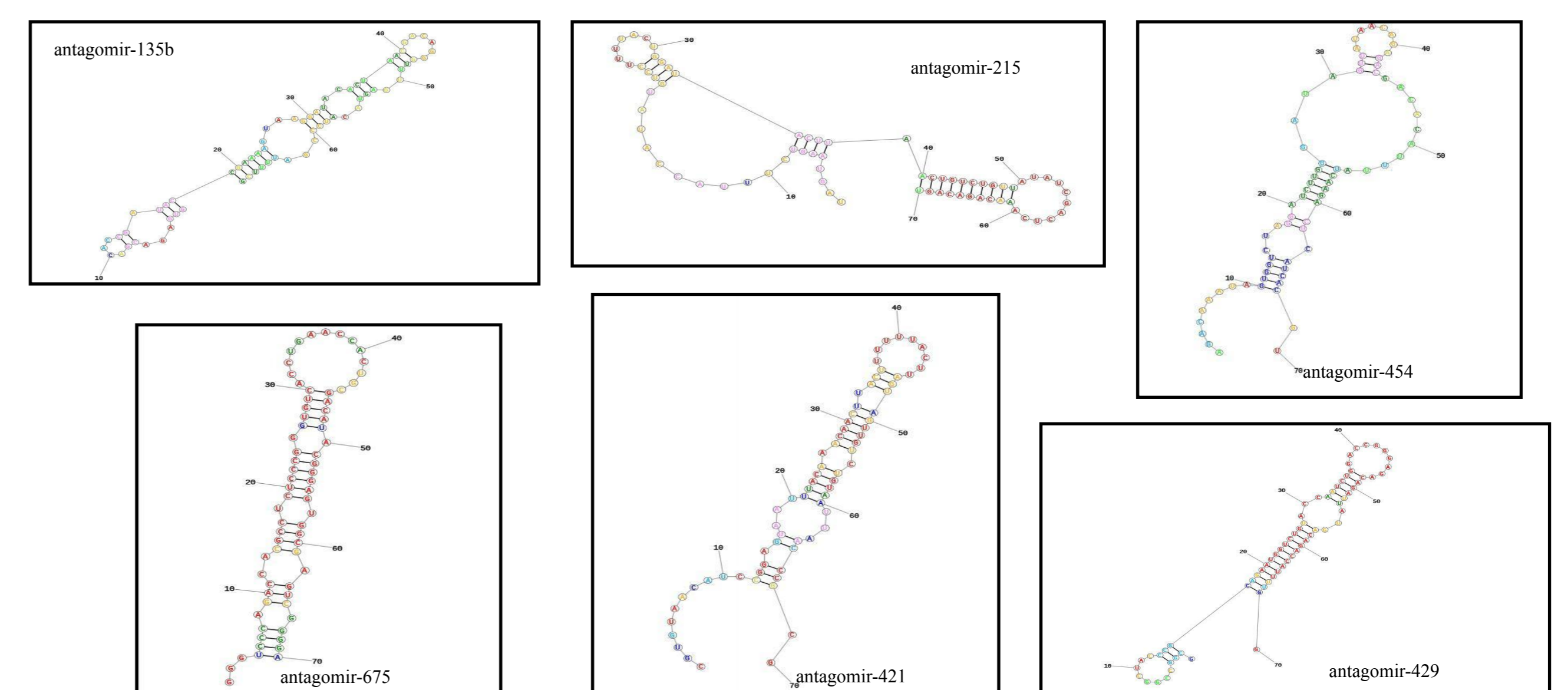


Figura 11: Antagomirs para os miRNAs: miRNA-135b, miRNA-215, miRNA-429, miRNA-675, miRNA-454 e miRNA-421. Feito em: <https://rna.urmc.rochester.edu/RNAstructureWeb>

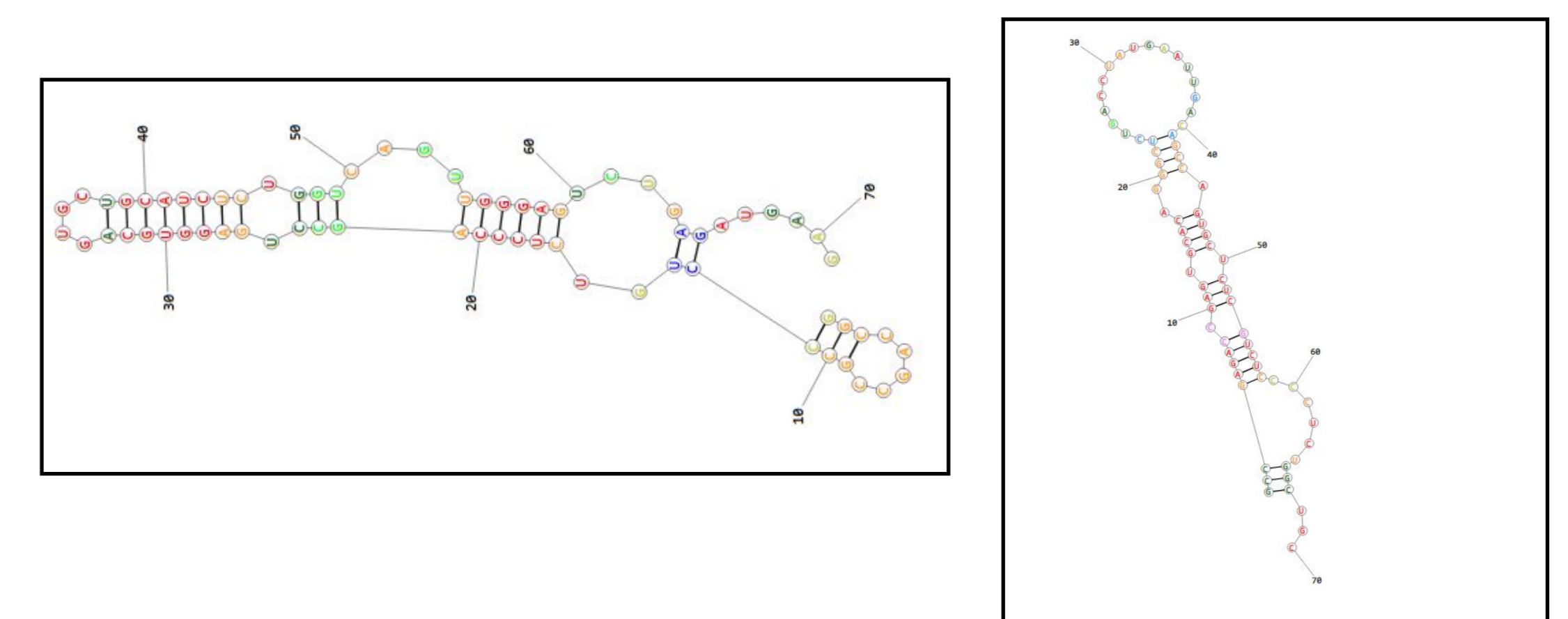


Figura 12: Agomirs para os miRNAs: miRNA-143 e miRNA-192. Feito em: <https://rna.urmc.rochester.edu/RNAstructureWeb>

Conclusão

A análise de transcriptoma revelou miRNAs diferencialmente expressos, tanto oncogênicos quanto supressores tumorais, que desempenham papéis cruciais em vias moleculares chave no desenvolvimento e progressão do tumor. O estudo também confirmou a relevância de agomirs e antagomirs como potenciais abordagens terapêuticas no tratamento do adenocarcinoma gástrico.

Referências

- VAUGHAN, V. C.; MARTIN, P. & LEWANDOWSKI, P. A. Cancer cachexia: Impact, mechanisms and emerging treatments. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 4, 95-109 (2013).
- HAEHLING, S. V., ANKER, M. S. & ANKER, S. D. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 7, 507-509 (2016).
- DEWYS, W. D. et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* 69, 491-71 (1980).
- MARTIN, L. et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J. Clin. Oncol.* 31, 1539-1547 (2013).
- FEARON, K., ARONDIS, J. & BARACOS, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10, 90-9 (2013).
- FEARON, K. C. H., GLASS, D. J. & GUTTRIDGE, D. C. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab.* 16, 153-66 (2012).
- BARACOS, V. E., MARTIN, L., KIBICI, M., GUTTRIDGE, D. C. & FEARON, K. C. H. Cancer-associated cachexia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 4, 17109 (2018).
- TSOU, M. & ROBERTSON, G. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines and metabolic mayhem. *Trends Endocrinol. Metab.* 24, 174-83 (2013).
- TWELKMEYER, B., TARDIF, N. & ROOZACKERS, O. Omas and cachexia. *Curr Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 20, 181-185 (2017).
- ARGILES, L. M., STEINLEER, B., LÓPEZ-SORIANO, F. J. & BUSQUETS, S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 9-20 (2018).
- LI, X., DU, L., LU, L. & LU, Z. MicroRNAs: Novel players in the diagnosis and treatment of cancer cachexia (Review). *Exp. Ther. Med.* 2022.
- JORGÉ, Airany Lima et al. MicroRNAs: entendendo seu papel como reguladores da expressão gênica e seu envolvimento no câncer. *Elástico (São Paulo)*, v. 19, 2021.
- EL-GAREEM, H., AMMER, A., SHEHAB, H. et al. Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C infection related hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 6(11):818-824, 2014.
- Yamashita N, Yang S, Ho T. Liver-specific miR-122 suppresses hypoxia signaling in colon cancer cells. *PLoS One*. 6(5): 2011.
- Ling B, Wang GX, Long G, Qiu JH, Hu ZL. Tumor suppressor miR-22 suppresses lung cancer cell progression through post-transcriptional regulation of EphB3. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138(8):1355-1361, 2012.
- Qiao DD, Yang J, Lei XF, et al. Expression of microRNA-122 and microRNA-22 in HBV-related liver cancer and the correlation with clinical features. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 21(4):742-747, 2017.
- YAN, W. et al. Cancer-cell-specific miR-122 suppresses O6Acetylation to promote skeletal muscle proteolysis. *Nature Cell Biol.* v. 24, n. 5, p. 793-804, 2022.
- NIU, Yiqian et al. miR-183-5p Promotes HCC Migration/Invasion via Increasing Aerobic Glycolysis. *Oncotargets and therapy*, v. 14, p. 3549, 2021.
- Song C, Yang Z, Dong D, Xu J, Wang J, Li H, Huang Y, Lan X, Lei C, Ma Y, Chen H. miR-483 inhibits bovine myoblast cell proliferation and differentiation via IGF1/PI3K/AKT signal pathway. *J Cell Physiol.* v. 234(6), p. 9839-9848, 2019.
- HU, Jun et al. miR-122 in hepatic function and liver diseases. *Protein & cell*, v. 3, n. 5, p. 364-371, 2012.
- HASSAN, Amany S. et al. Serum miR-483-5p and miR-133a as biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma post-hepatitis C infection in Egyptian patients. *Egyptian J Immunol.* v. 26, n. 2, p. 31-40, 2019.
- ACUNZO, Mario; CROCE, Carlo M. MicroRNA in cancer and cachexia—a mini-review. *The Journal of infectious diseases*, v. 212, n. suppl. 1, p. S74-S77, 2015.
- CAMARGO, Rodolfo Gonzalez et al. Cancer cachexia and microRNAs. *Mediators of Inflammation*, v. 2015, 2015.
- YANG, Jun-fan et al. LncRNA OIP5-AS1-directed miR-7 degradation promotes MYO1A production during human myogenesis. *Nucleic Acids Research*, v. 50, n. 12, p. 7115-7133, 2022.
- FREIRE, Paula P. et al. Decreased mi-497-5p suppresses IGF-induced atrophy in muscle cells. *Cebs*, v. 10, n. 12, p. 3527, 2021.